

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Berkembang pesatnya ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi mendorong kita sebagai calon farmasis untuk selalu mengembangkan teknologi farmasi dengan berbagai cara, seperti pembuatan formulasi dan sediaan obat. Sebagai contoh sediaan tablet yang sampai saat ini merupakan salah satu bentuk sediaan obat yang sangat populer di dunia. Hal ini terbukti dengan ada banyaknya sediaan ini terdapat di pasaran dengan berbagai bentuk dan kandungan obatnya karena bentuknya yang menarik dan mudah pemakaiannya.

Di dalam sediaan tablet selain zat aktif biasanya juga diperlukan zat tambahan, sebagai contoh talk dan magnesium stearat sebagai zat pelicin. Berdasarkan fungsi masing-masing bahan pelicin tersebut talk berfungsi sebagai *glidant* dan magnesium stearat sebagai *lubricant*. Talk dan magnesium stearat mempunyai sifat hidrofobik yang akan membuat lapisan film pada partikel bahan padat sehingga dapat mengurangi gesekan antar partikel dan memudahkan partikel tersebut mengalir (Parrott, 1971). Selain itu dengan adanya sifat hidrofobik dapat menghambat penetrasi air dengan membentuk lapisan film sehingga dapat memberikan pengaruh yang negatif terhadap waktu hancur tablet.

Kombinasi talk dan magnesium stearat mempunyai sifat yang dapat menyelubungi permukaan granul sehingga mengurangi gaya gesekan antar granul

dan granul akan mudah mengalir. Peningkatan prosentase bahan pelicin dapat meningkatkan waktu hancur tablet (Parrott, 1971).

Kombinasi perbandingan talk dan magnesium stearat yang sering digunakan adalah (9:1). Menurut Imanto (2005), penggunaan konsentrasi bahan pelicin talk dan magnesium stearat (9:1) dengan konsentrasi 1% dari hasil penelitian memenuhi uji sifat fisik tablet.

Perbedaan lama pencampuran bahan pelicin dalam hal ini digunakan magnesium stearat dapat mempengaruhi sifat fisik tablet ekstrak temu mangga, semakin lama pencampuran maka waktu hancur tablet yang dihasilkan semakin cepat (Jayanti, 2005).

Dari uraian tersebut maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh variasi campuran bahan pelicin talk dan magnesium stearat dan lama waktu pencampuran terhadap sifat fisik tablet.

## **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh variasi perbandingan campuran bahan pelicin talk dengan magnesium stearat dan lama waktu pencampuran campuran talk dan magnesium stearat dengan bahan tambahan lain terhadap sifat fisik tablet.

## **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh variasi perbandingan campuran dan lama waktu pencampuran bahan pelicin campuran talk dengan magnesium stearat pada konsentrasi yang sama terhadap sifat fisik tablet.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Tablet**

Tablet adalah sediaan obat pada takaran tunggal. Sediaan ini dicetak dari serbuk kering, kristal atau granulat, umumnya dengan penambahan bahan pembantu, pada mesin yang sesuai, dengan menggunakan tekanan tinggi. Tablet dapat memiliki bentuk silinder, kubus, batang dan cakram, serta bentuk seperti telur dan peluru. Kesempurnaan dimiliki bentuk bundar, bentuk melengkung cembung ganda atau bentuk cakram. Garis tengah tablet pada umumnya berukuran 5 – 17 mm, sedangkan bobot tablet 0,1 – 1 g (Voigt, 1975).

Tablet merupakan sediaan obat yang salah satunya ditujukan pada penggunaan peroral. Bentuk sediaan tablet banyak digunakan sebagai bentuk sediaan obat, karena mudah dan menyenangkan dalam pemakaiannya dan relatif murah dibandingkan bentuk sediaan lain. Tablet terdapat dalam berbagai macam ukuran bentuk dan sifat. Secara umum bentuk tablet memberikan beberapa keuntungan dibanding bentuk sediaan obat lainnya.

Keuntungan-keuntungan tersebut diantaranya:

- a. Dosis obat lebih tepat
- b. Kekuatan sifat fisik dapat dipertahankan (stabil) pada waktu penyimpanan lama
- c. Sifat fisika kimia dan aktivitas biologis obatnya relatif stabil
- d. Kemudahan dalam penggunaannya
- e. Kompak, mudah dalam pengepakan, transportasi dan penjualan
- f. Mudah dibawa si pemakai (Banker *and* Anderson, 1986).

## 2. Bahan Tambahan dalam Pembuatan Tablet

### a. Bahan Pengisi (*Diluent/Filler*)

Bahan pengisi harus memiliki kriteria yaitu:

- 1) Harus non toksik dan dapat memenuhi peraturan dari negara tempat produk akan dipasarkan
- 2) Harus tersedia dalam jumlah yang cukup di semua negara tempat produk dibuat
- 3) Harganya harus cukup murah
- 4) Tidak boleh saling berkontraindikasi
- 5) Secara fisiologis harus inert/netral
- 6) Harus stabil secara fisik dan kimia, baik dalam kondisi dengan berbagai obat atau komponen lain
- 7) Harus bebas dari segala mikroba
- 8) Harus *color compatible* (tidak boleh mengganggu warna)
- 9) Bila obat itu termasuk sebagai makanan (produk-produk vitamin tertentu), pengisi dan bahan pembantu lainnya harus mendapat persetujuan sebagai bahan aditif pada makanan
- 10) Tidak boleh mengganggu bioavailabilitas obat (Lachman, *et al.*, 1976).

Bahan pengisi dapat membuat tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (0,1 – 0,8 g). Selain itu sifatnya harus netral secara kimia. Yang umum digunakan adalah jenis pati (pati kentang, gandum dan jagung) dan laktosa. Sifat tablet yang lebih baik dihasilkan oleh laktosa yang dikeringkan, dan setelah penambahan bahan pelicin memungkinkan proses tabletasi

langsung. Beberapa farmakope menyarankan penggunaan campuran granulat pati kentang dan laktosa sebagai granulatum simpleks (Voigt, 1975).

**b. Bahan Pengikat (*Binder*)**

Bahan pengikat atau perekat, yang membantu perlekatan partikel dalam formulasi. Penambahan bahan pengikat ini dimaksudkan untuk memberikan kekerasan dan daya tahan tablet. Oleh karena itu bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granul. Demikian pula dengan kekompakkan tablet dapat dipengaruhi, baik oleh tekanan pencetakan maupun bahan pengikat. Bahan pengikat dalam jumlah yang memadai ditambahkan ke dalam bahan yang akan ditablet melalui bahan pelarut atau larutan bahan perekat yang digunakan pada saat granulasi. Sebagai bahan pengikat yang khas antara lain: gula dan jenis pati, gelatin, turunan selulosa (juga selulosa kristalin mikro), gom arab, tragakan (Ansel, 1981).

**c. Bahan Penghancur (*Disintegrant*)**

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan air atau cairan saluran pencernaan. Dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil. Biasanya yang sering digunakan sebagai bahan penghancur adalah amilum manihot, gelatin, agar-agar, Na alginat. Bahan penghancur yang sering digunakan adalah amilum karena murah. Biasanya digunakan dengan konsentrasi 5 - 20% (Lachman, *et al.*, 1976).

**d. Bahan Pelicin (*Lubricant, Glidant, Antiadherent*)**

Beberapa bahan pelicin yang biasa digunakan antara lain: talk, magnesium stearat, asam stearat, kalsium stearat, natrium stearat, licopodium, lemak, paraffin cair (Banker *and* Anderson, 1986). Hasil terbaik pada saat ini diperoleh melalui bahan pelicin talk. Bahan pelicin yang umumnya digunakan adalah kalsium dan magnesium stearat. Tentu saja kalsium dan magnesium stearat menyebabkan turunnya kekerasan tablet akibat mengecilnya gaya ikatan dengan terbentuknya lapisan tipis bahan pelicin pada partikel bahan padat. Akhir-akhir ini banyak disarankan penggunaan kombinasi bahan pelicin yang mengandung talk. Bahan pelicin sebaiknya ditambahkan ke granul dalam bentuk serbuk halus (Voigt, 1975).

Berdasarkan fungsinya dibagi menjadi 3 macam:

- a). *Lubricant*, yang berfungsi mengurangi gesekan antar sisi tablet dengan dinding ruang cetakan (*die*) dan antara dinding *die* dengan *punch*, sehingga tablet mudah dikeluarkan dari cetakan.
- b). *Glidant*, yang berfungsi mengurangi gesekan antar partikel yang mengalir ke *hopper* ke ruang cetak (*die*), sehingga memperbaiki sifat alir serbuk atau granul yang akan dikempa yang akan berpengaruh pada keseragaman bobot tablet.
- c). *Anti Adherent*, yang berfungsi sebagai pencegah melekatnya tablet pada *die* dan pada permukaan *punch* (Ansel, 1981).

**3. Metode Pembuatan Tablet**

**a. Granulasi Basah (*Wet Granulation*)**

Granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke dalam campuran serbuk. Keuntungan granulasi basah:

- 1). Meningkatkan kohesifitas dan kompaktibilitas serbuk sehingga diharapkan tablet yang dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu akan menghasilkan bentuk tablet yang bagus, keras dan tidak rapuh.
- 2). Zat aktif yang kompaktibilitas rendah dalam dosis yang tinggi, harus dibuat dengan metode cetak langsung dan memerlukan banyak eksipien sehingga berat tablet besar.
- 3). Zat aktif yang larut air dalam dosis yang kecil, maka distribusi dan keseragaman zat aktif akan lebih baik kalau dicampurkan dengan larutan bahan pengikat.
- 4). Sistem granulasi basah dapat mencegah segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen sebelum proses pencampuran
- 5). Zat yang bersifat hidrofob, dengan sistem granulasi basah dapat memperbaiki kecepatan pelarutan zat aktif tersebut dengan perantara cairan pelarut yang cocok pada bahan pengikat (Sheth *et al.*, 1980).

**b. Granulasi Kering (*Dry Granulation*)**

Metode granulasi kering, granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan

cara memadatkan masa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ini ke dalam granul yang lebih kecil. Dengan metode ini, baik bahan aktif maupun bahan pengisi harus memiliki sifat kohesif supaya masa yang jumlahnya banyak dapat terbentuk. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah (Ansel, 1981).

**c. Kempa Langsung (*Direct Compression*)**

Cetak langsung merupakan pencetakan bahan obat dan bahan tambahan yang berbentuk serbuk tanpa proses pengolahan awal granul lagi (Shangraw and Bandelin, 1989). Metode cetak langsung digunakan untuk bahan yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana sifat kohesifnya yang memungkinkan langsung untuk dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi. Kekurangan cetak langsung adalah hasil tablet yang dicetak mudah retak dan kurang sempurna. Tekanan yang terlalu besar pada pengempaan dapat menyebabkan *capping* dan abrasi (Ansel, 1981).

**4. Pencampuran**

Proses pencampuran merupakan proses yang sangat penting sebelum dilakukan pengempaan tablet. Pencampuran bertujuan untuk memperoleh campuran yang homogen antar partikel-partikel penyusunnya (Voigt, 1975).

**a. Pencampuran Acak**

Pencampuran acak merupakan proses pencampuran yang terjadi karena partikel-partikel penyusunnya dipisah dan dicampur lagi secara



berulang-ulang sehingga didapatkan kesempatan yang sama bagi setiap partikel berada di setiap bagian campuran pada setiap waktu.

Dalam campuran acak tidak terdapat gaya adhesi maupun kohesi antar partikel penyusunnya, partikel-partikel dalam campuran acak terutama dipengaruhi oleh gaya gravitasi (Soebagyo, 1986; *cit.* Mustofa, 2002).

#### **b. Pencampuran Interaktif**

Pencampuran interaktif merupakan suatu proses untuk mendapatkan campuran yang homogen dan stabil. Salah satu komponen harus berbentuk partikel halus dan kohesif, umumnya partikel yang berukuran kecil dari 100  $\mu$  m yang gravitasinya sangat kecil. Campuran yang dihasilkan merupakan penempelan partikel-partikel halus pada partikel lain yang lebih besar. Penempelan ini dikarenakan adanya gaya adhesi antar permukaan partikel. Keuntungan dari metode ini partikelnya tidak harus mempunyai ukuran, bentuk, distribusi maupun berat jenis yang sama (Soebagyo, 1986; *cit.* Mustofa, 2002).

### **5. Pemeriksaan Kualitas Granul**

#### **a. Sifat Alir**

Waktu alir adalah waktu yang digunakan untuk mengalirkan sejumlah serbuk atau granul pada sejumlah alat yang dipakai. Mudah tidaknya mengalir dipengaruhi oleh gaya yang bekerja antara partikel, bentuk, sifat, permukaan, ukuran, densitas, kerapatan dan kelembaban granul. Semakin kecil ukuran granul maka akan tidak mudah mengalir dan makin besar ukuran

granul maka gaya gravitasi yang terjadi pada granul kecil dan kecepatan mengalir semakin besar (Lachman, *et al.*, 1976).

**b. Sifat Kompresibilitas**

Pada mesin cetak tablet *single punch* letak dan ukuran kedalaman *punch* atas dan *punch* bawah diatur sedemikian rupa sehingga menghasilkan tablet dengan bobot dan kekerasan tertentu. Adanya pergeseran ukuran kedalaman *punch* seperseribu inci pun dapat mempengaruhi keseragaman bobot dan kekerasan tablet. Uji ini dilakukan untuk mencari ukuran kedalaman *punch* atas yang dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang baik untuk semua formula.

**6. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet**

**a. Keseragaman Bobot Tablet**

Menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979), keseragaman bobot ini ditentukan berdasarkan pada ada atau tidaknya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan terhadap bobot rata-rata tablet. Untuk tablet yang tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: untuk 20 tablet dihitung bobot rata-ratanya, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari jumlah yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan di kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan di kolom B.

Tabel 1. Persentase penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg – 150 mg	10%	20%
151 mg – 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

#### b. Kekerasan Tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerapuhan agar dapat bertahan terdapat berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengiriman (Lachman, *et al.*, 1976). Kekerasan digunakan sebagai parameter tekanan mekanik seperti guncangan dari tekanan pengempaan. Penambahan tekanan akan menghasilkan tablet yang keras, sehingga bila terlalu keras mengakibatkan sukar hancur. Ketentuan kekerasan tablet biasanya 4 – 8 kg (Parrott, 1971).

#### c. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam pengikisan dan guncangan. Besaran yang dipakai adalah persen bobot yang hilang selama pengujian dengan alat *friabilator*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (*fines*). Kerapuhan di atas 1,0% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Parrott, 1971).

#### d. Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai, sehingga tidak ada bagian yang tersisa di atas

kassa penguji. Yang mempengaruhi waktu hancur tablet adalah sifat fisika kimia granul, kekerasan dan porositas tablet (Parrott, 1971). Kecuali dinyatakan lain waktu hancur tablet yang diperlukan untuk menghancurkan 5 tablet tidak lebih dari 15 menit (Anonim, 1979).

## **7. Monografi Bahan**

### **a. Laktosa**

Laktosa berupa serbuk putih atau krem putih, tidak berbau, sedikit berasa manis dan dapat menyerap bau dari udara (Florey, 1991). Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak dipakai, karena tidak bereaksi dengan hampir semua obat, baik yang digunakan dalam bentuk hidrat dan anhidrat. Umumnya formulasi memakai laktosa menunjukkan laju pelepasan obat yang baik, granulnya cepat kering dan waktu hancurnya baik. Harganya murah, tetapi mungkin mengalami perubahan warna bila ada zat basa amina garam alkali (Lachman, *et al.*, 1976).

### **b. Gelatin**

Gelatin suatu protein alam, kadang-kadang digunakan bersama dengan akasia. Gelatin lebih baik daripada kedua gum alam, lebih mudah dipersiapkan dalam bentuk larutan, dan tablet yang terbentuk kerasnya sama dengan bila memakai akasia atau tragakan (Lachman, *et al.*, 1976).

### **c. Amprotab**

Amprotab disini digunakan sebagai bahan penghancur dalam tablet. Amprotab merupakan amilum termodifikasi kualitas farmasi yang merupakan

nama dagang dari amillum manihot, yang pemerianannya berupa serbuk sangat halus, putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (95%) (Anonim, 1979).

**d. Talk**

1) Fungsi

*Anticaking agent; lubricant* kapsul dan tablet.

2) Pemakaian dalam teknologi formulasi

Talk banyak digunakan dalam formulasi sediaan padat tablet oral sebagai *lubricant*. Untuk pemakaian sebagai *lubricant* dan *glidant* tablet digunakan sebanyak 1,0 – 10,0 %.

3) Deskripsi

Talk sangat halus, putih hingga putih keabu-abuan, tanpa rasa, merupakan serbuk kristal yang sangat mudah menempel pada kulit dan sangat halus.

4) Ciri dan Sifat

Kelarutan = praktis tidak larut dalam suasana asam

Luas Permukaan Spesifik = 2,41 – 2,42 m<sup>2</sup>/g

5) Inkompatibilitas

Inkompatibilitas terhadap zat yang mengandung ammonium kuarterner (Rowe, *et al.*, 2003).

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Bentuk serbuk hablur, sangat halus, licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih dan putih

kelabu. Tidak larut air dalam semua pelarut. Penyimpanan dalam wadah tertutup baik. Digunakan sebagai zat tambahan (Anonim, 1979).

**e. Magnesium Stearat**

1) Rumus Empiris dan Bobot Molekul

Rumus empiris :  $C_{36}H_{70}MgO_4$

Bobot molekul: 591,34

2) Struktur Formula

$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

3) Aplikasi dalam formulasi

Mg stearat secara luas digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi. Magnesium stearat ini terutama digunakan sebagai bahan pelicin dalam kapsul dan industri tablet pada konsentrasi 0,25% dan 5,0%  $\frac{b}{b}$ .

4) Deskripsi

Magnesium stearat adalah serbuk putih halus, putih, memiliki bau yang lemah dan rasa khas. Serbuknya licin dipegang dan melekat pada kulit.

5) Ciri-ciri dan Sifat

Kerapatan =  $1,092 \text{ g/cm}^3$

Kelarutan = praktis tidak larut dalam ethanol, ethanol (95%), eter dan air; sedikit larut dalam benzene hangat dan etanol (95%) hangat.

Luas Permukaan Spesifik =  $1,6 - 14,8 \text{ m}^2/\text{g}$

6) Kestabilan dalam kondisi penyimpanan

Mg stearat bersifat stabil dan harus disimpan dalam tempat tertutup sejuk dan tempat kering.

#### 7) Inkompatibilitas

Berinteraksi terhadap asam-asam kuat, alkali dan garam logam. Magnesium stearat tidak dapat digunakan dalam produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkali (Rowe, *et al.*, 2003).

Magnesium stearat sebagai *lubricant* sangat baik digunakan pada kadar 1% atau kurang (Banker *and* Anderson, 1986).

### **E. HIPOTESIS**

Kombinasi campuran bahan pelicin talk dan magnesium stearat pada konsentrasi yang sama (1%) dan adanya perbedaan lama waktu pencampuran diduga dapat mempengaruhi sifat fisik tablet.